

Médecine

L'autophagie, ou comment s'autodigérer pour survivre

Le prix Nobel de médecine 2016 a été attribué au Japonais Yoshinori Ohsumi pour ses travaux sur l'autophagie, le mécanisme par lequel une cellule s'autodigère, voire s'autodétruit, pour protéger l'organisme.

Certes, il faut manger pour survivre. «S'automanger» pour survivre est une autre histoire. Ce processus, nommé autophagie, permet à une cellule de consommer et de recycler ses propres composants quand les conditions extérieures sont néfastes, voire de se détruire quand elle est malade. Le prix Nobel 2016 a été attribué au Japonais Yoshinori Ohsumi, de l'Institut de technologie à Tokyo, qui a étudié les mécanismes de l'autophagie.

Quand une cellule eucaryote – avec un noyau, comme celles des animaux, des plantes ou les levures – vient à manquer de nutriments, elle s'adapte en dégradant

Nobel de médecine en 1974. Dans ces vésicules acides, des enzymes digestives découpent et détruisent toutes sortes de molécules : protéines, lipides, sucres, constituants du matériel génétique...

Or dans les années 1960, d'autres scientifiques observent dans les cellules la présence de vésicules dont le contenu est dégradé suite à leur fusion avec le lysosome. Ce sont les transporteurs des éléments cellulaires à détruire, ou autophagosomes. L'autophagie se déroule ainsi en deux étapes : quand un autophagosome se forme dans la cellule, il enferme des éléments à détruire ou toxiques, puis fusionne avec le lysosome qui les digère. Les

eucaryotes. Mais à l'époque, on ignorait si l'autophagie existait chez la levure, cette cellule étant si petite qu'il était impossible de distinguer ses constituants au microscope.

Ohsumi a alors raisonné «à l'envers» : il a décidé de stopper le processus d'élimination des autophagosomes par les lysosomes. Pour ce faire, il a créé des levures mutantes dont les vacuoles sont dépourvues d'enzymes digestives, et il les a privées de nourriture afin qu'elles déclenchent l'autophagie pour recycler leurs composants et survivre. Ainsi, en quelques heures, dans les levures affamées, il a observé des dizaines d'autophagosomes s'accumulant dans les lysosomes devenus de plus en plus gros. Ohsumi venait de prouver l'existence de l'autophagie dans les levures, et surtout, il pouvait maintenant étudier les gènes impliqués dans ce mécanisme.

Quand des mutations sont introduites aléatoirement dans les gènes de la levure (à l'aide d'une substance nommée mutagène), si l'un des gènes de l'autophagie est affecté, les autophagosomes ne s'accumulent plus dans les lysosomes, qui ne sont alors plus visibles au microscope. Avec cette méthode, Ohsumi a pu identifier 15 gènes essentiels à l'autophagie. Il a ensuite caractérisé les protéines correspondantes : toutes participent à la naissance et à la croissance de l'autophagosome. Le chercheur japonais a publié ces résultats en 1992. Depuis, plusieurs équipes ont montré que les mêmes acteurs interviennent dans les cellules humaines.

Quel est l'intérêt d'un tel mécanisme de recyclage ? On sait désormais que l'autophagie participe à de nombreuses fonctions cellulaires. En cas de stress ou de privation de nourriture, elle permet à la cellule de récupérer rapidement du carburant

en attendant de meilleures conditions. En cas d'infection par une bactérie ou un virus, l'autophagosome peut «attraper» l'agent étranger, alors détruit dans les lysosomes. De même, lorsqu'un élément de la cellule devient délétère, toxique, ou arrive en fin de vie, l'autophagie permet de faire le ménage. Elle jouerait ainsi un rôle dans le vieillissement cellulaire, et deviendrait moins efficace avec l'âge.

Pistes de traitement

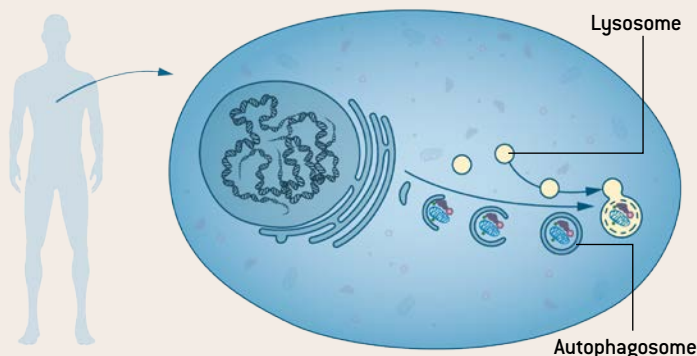
Ce processus contribue également au développement embryonnaire. On a montré qu'il est essentiel à la survie des souris juste après leur naissance. En effet, les bébés ne reçoivent plus de nutriments de leur mère dès que le placenta se détache, de sorte que l'autophagie est nécessaire à la survie dans différents organes, comme le cœur ou le poumon. De plus, l'absence d'autophagie entraîne l'accumulation d'agrégats protéiques dans les cellules, notamment celles qui ne se divisent pas ou peu, comme les neurones et les cellules du foie. Par ailleurs, la prolifération d'autophagosomes non dégradés par les lysosomes est une caractéristique commune à différentes pathologies : les maladies d'Alzheimer, de Parkinson, de Creutzfeldt-Jakob et la chorée de Huntington. Dans les neurones des malades, l'autophagie pourrait être moins efficace. On a aussi lié ce processus à différents types de cancers.

De sorte qu'aujourd'hui, on cherche de nouvelles molécules thérapeutiques qui moduleraient l'autophagie. Si l'autodigestion, pour survivre ou mourir, est mise à l'honneur cette année, les chercheurs n'ont pas fini de l'explorer.

Bénédicte Salthun-Lassalle

http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2016/press.html

© Nobel Prize



Quand un autophagosome se forme dans la cellule, il enferme des éléments à détruire, puis fusionne avec le lysosome qui les digère.

des éléments intracellulaires afin d'assurer ses fonctions vitales. Et quand elle est infectée ou cancéreuse, elle peut de même éliminer ses constituants défectueux ou toxiques, voire s'autodétruire, afin de protéger l'organisme entier. Pour ce faire, elle s'autodigère par autophagie. Ce mécanisme est impliqué dans plusieurs pathologies : cancers, maladies neurologiques et infectieuses.

Parmi les éléments essentiels de l'autophagie : les lysosomes, des compartiments cellulaires spécialisés dont la découverte avait valu au Belge Christian de Duve le prix

molécules obtenues sont ensuite libérées dans la cellule pour être éventuellement réutilisées. La cellule s'autoentretient et se régénère de cette façon, notamment si elle manque momentanément d'énergie ou de nutriments.

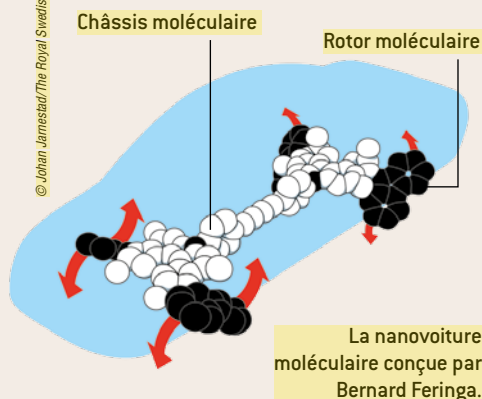
En ouvrant son laboratoire en 1988, Yoshinori Ohsumi s'est surtout intéressé à la dégradation des protéines dans les vacuoles de levures, qui correspondent aux lysosomes des cellules humaines. La levure est un des modèles expérimentaux les plus utilisés pour identifier les gènes impliqués dans le fonctionnement des cellules

Chimie

Les machines moléculaires à l'honneur

L'Académie royale des sciences de Suède a récompensé trois chercheurs, dont le Français Jean-Pierre Sauvage, pour leurs travaux sur la conception de machines moléculaires.

Un petit ascenseur, des muscles artificiels et des moteurs minuscules. Le prix Nobel de chimie 2016 a récompensé Jean-Pierre Sauvage, de l'université de Strasbourg, Sir J. Fraser Stoddart, de l'université du Nord-Ouest à Evanston, aux États-Unis, et Bernard L. Feringa, de l'université de Groningen, aux Pays-Bas, pour leurs avancées dans la conception de machines moléculaires, des molécules dont les mouvements sont contrôlables.



La première pierre a été posée par Jean-Pierre Sauvage en 1983, qui a réussi à imbriquer deux molécules en forme d'anneau pour former le premier maillon d'une chaîne. Il ne s'agit pas ici d'une liaison classique, où les atomes partagent des électrons, mais d'une liaison purement mécanique. Les chaînes ainsi formées, ou caténanes, ont ouvert la voie aux machines moléculaires : une machine doit en effet être constituée de parties mobiles les unes par rapport aux autres.

La deuxième étape a été franchie par Fraser Stoddart en 1991 avec le développement d'une structure appelée rotaxane : un anneau moléculaire enfilé sur un axe moléculaire et capable de se déplacer le long de celui-ci de façon contrôlée. En utilisant les rotaxanes, F. Stoddart a mis au point entre autres un nanoascenseur, un « nanomuscle » et une nanopuce informatique.

Enfin, en 1999, Bernard Feringa a développé le premier moteur moléculaire. Il est constitué de deux molécules plates (les pales), jointes par une double liaison. Un groupe méthyl attaché à chaque pale agit comme un

« cliquet » qui force la pale à tourner dans un seul sens quand on apporte de l'énergie au système.

Ce moteur moléculaire peut atteindre une vitesse de 12 millions de tours par seconde et, utilisé en nombre, déplacer un objet 10 000 fois plus grand. Il est d'ailleurs à la base d'une « nanoviture » qui avance toute seule.

Plus largement, les trois nouveaux lauréats du prix Nobel ont fait progresser la chimie de l'étude des systèmes moléculaires à l'équilibre vers ceux dont les mouvements peuvent être contrôlés en jouant sur l'énergie.

La révolution informatique a montré l'impact de la miniaturisation des technologies, et nous sommes seulement aux balbutiements de la miniaturisation des machines. À quoi serviront bientôt les machines moléculaires ? Nouveaux matériaux, capteurs, stockage d'énergie... autant d'applications qui restent à inventer...

Philippe Ribeau-Gésippe

www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2015/

Physique

Trois spécialistes de la matière exotique récompensés

David Thouless, Duncan Haldane et Michael Kosterlitz sont honorés pour « leurs découvertes théoriques dans le domaine des transitions de phase topologiques et des phases topologiques de la matière. »

Ces physiciens théoriciens britanniques ont utilisé les outils de la topologie, une branche des mathématiques, pour étudier des états exotiques de la matière qui apparaissent, par exemple, à basse température.

Un des résultats les plus connus de David Thouless, de l'université de Washington, et Michael Kosterlitz, de l'université Brown, est la transition de phase qui porte leurs noms, la transition KT. Une transition de phase correspond à un changement brutal des propriétés de la matière lorsqu'un paramètre extérieur varie, par exemple la température. Les trois phases que tout le monde connaît sont les phases solide, liquide et gazeuse.

Jusqu'en 1973, les physiciens pensaient qu'il n'existait pas de transition de phase à basse température dans un matériau ultramince (considéré en deux dimensions), du fait de l'agitation thermique même près du zéro absolu. David Thouless et Michael Kosterlitz ont montré qu'il existait pourtant bien une transition de phase dans ce contexte. Celle-ci, d'une nouvelle nature, est qualifiée de transition de phase topologique. Les propriétés du matériau sont calculées dans le cadre d'un modèle statistique en réseau, où à chaque nœud est associé un vecteur. Dans certaines régions, les vecteurs forment une sorte de tourbillon, nommé vortex. À très basse température, les

vortex s'associent par paires. La transition de phase intervient à une certaine température, dite critique, quand les paires se séparent.

Les travaux de Duncan Haldane, de l'université Princeton, sur des matériaux à une dimension ont, par exemple, des applications pour les nanotubes de carbone. En effet, les méthodes développées par ces trois chercheurs sont devenues incontournables dans l'étude de la matière condensée et de ses applications. De ce champ de recherche pourraient naître les composants électroniques de demain.

S. B.

www.nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/2016/